

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-026532  
 (43)Date of publication of application : 27.01.1989

(51)Int.Cl.

C07C 59/42  
 C07C 59/46  
 C07C 59/58  
 C07C 69/732  
 C07C103/173  
 C07C103/58  
 C07D521/00  
 // A61K 31/16  
 A61K 31/19  
 A61K 31/215  
 A61K 31/33  
 A61K 31/33  
 A61K 31/33

(21)Application number : 62-181901

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.07.1987

(72)Inventor : NAKAMURA TOSHIO  
 KAWAKAMI HAJIME  
 ONO KEIICHI

## (54) NOVEL UNSATURATED FATTY ACID DERIVATIVE

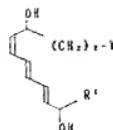
## (57)Abstract:

**NEW MATERIAL:** An unsaturated fatty acid derivative expressed by formula I [Y is free or esterified carboxyl or formula II (Ra and Rb are H, lower alkyl, lower cycloalkyl, aralkyl, phenyl, halogen-substituted phenyl, etc.); R1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, hydroxy-substituted alkyl, aminoalkyl substituted by Rc and Rd (Rc and Rd are H or lower alkyl), heterocyclic group, etc.].

**EXAMPLE:** (5Z,7E,9E)-4,11-Dihydroxy-octadeca-5,7,9-trienoic acid.

**USE:** Useful as an antiallergic, anti-inflammatory, carcinostatic, antirheumatic agents, etc., having excellent leukotriene B4 antagonistic action.

**PREPARATION:** A compound expressed by formula III is reduced and, as necessary, the ester group is amidated, etc., to afford the aimed compound expressed by formula I.



② 日本国特許庁 (JP) ④ 特許出願公開  
 ② 公開特許公報 (A) 昭64-26532

③ Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	④ 公開 昭和64年(1989)1月27日
C 07 C 59/42		8318-4H	
59/46		8318-4H	
59/58		Z-6917-4H	
69/732		8519-4H	
103/173		C-7419-4H	
103/58		7822-4C※審査請求 未請求 発明の数 1 (全 12 頁)	
C 07 D 521/00			

⑤ 発明の名称 新規不飽和脂肪酸誘導体

⑥ 特願 昭62-181901  
 ⑦ 出願 昭62(1987)7月20日

⑧ 発明者 中村 敏夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
 ⑨ 発明者 川上 雄 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
 ⑩ 発明者 小野 圭一 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内  
 ⑪ 出願人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道頓町2丁目40番地  
 最終頁に続く

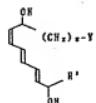
明細書

1. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化されたカルボキシル基、又は一般式: -CON<sub>R\*</sub><sub>R\*</sub>。〔R\*およびR\*は同一でも異なっていてもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくはR\*およびR\*は互いに結合して隣接する空素原子と共に5~7員環のヘテロ環を表す〕で示される基を表し、R\*はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、

シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、R\*、R\*により置換されたアミノアルキル基〔R\*、R\*は同一でも異なっていてもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す〕、複素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、R\*、R\*により置換されたアミノ基〔R\*、R\*は前記定義通りである〕、トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1~3個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式A-B〔Aはアルキレン橋を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、R\*およびR\*〔R\*およびR\*は前記定義通りである〕により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1~3個の置換基によって置

換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を有す)で示される基を表す。】

で表される不飽和脂肪酸誘導体またはその塩。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 医薬上の利用分野

本発明は新規な不飽和脂肪酸誘導体に関するものである。更に詳しくは、優れたロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗作用あるいは免疫抑制作用を有し、抗アレルギー剤、抗炎症剤、制癌剤、抗リウマチ剤などとして極めて有用な新規不飽和脂肪酸誘導体に関する。

#### 従来の技術

従来から、「アレルギー」は抗原抗体反応の結果、生体に病的過敏をもたらすものとしてよく知られ、各種のアレルギー反応、例えばアナフィラキシー型、細胞溶解型、アルサス型、遲延型反応などがあり、これによって各種の症状（アレルギー性鼻炎、リウマチ熱、血清病、膠原病など）が惹起される。

このアレルギー疾患に対して、従来から各種薬

#### 3

#### 発明が解決しようとする問題点

このロイコトリエンB<sub>4</sub>の作用に拮抗するような化合物が見出されれば、今までとはまったく異なり、一次化学伝達物質の作用をおさえるという方法で炎症あるいはアレルギーを治療することができると考えられる。

本発明の目的は、まさにこの点にあり、即ち抗アレルギー剤、抗炎症剤、鎮痛治療剤等として有効な新規化合物を提供することにある。

#### 問題点を解決するための手段

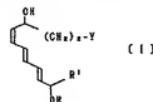
本発明者は新しい型の抗アレルギー剤、抗炎症剤および鎮痛治療剤を目的として、種々の不飽和脂肪酸誘導体の研究を行い、優れたロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗作用（たとえば、白血球遊走抑制作用など）を有し、抗アレルギー剤、抗炎症剤、制癌剤、抗リウマチ剤等として極めて有用な本発明の化合物を見出した。

我が国開発されてきている。この種の治療薬は一方で高い抗炎症作用を有する必要がある。また、炎症反応にはアラキドン酸が大きく関与しており、従って抗炎症剤としてはこのアラキドン酸の生成阻害作用を有するものが有効であるとされている。この種の薬剤としては、例えはグルココルチコイドなどが良く知られている。

このような状況の下で1979年ビーバー・サムエルソン（B. Samuelsson）らによって、アレルギーや炎症にかかわる化合物として、アラキドン酸のリボキシゲナーゼの産物の中からロイコトリエン類（LT A<sub>4</sub>、LT B<sub>4</sub>、LT C<sub>4</sub>、LT D<sub>4</sub>等）が発見された。なかでも、ロイコトリエンB<sub>4</sub>は非常に強力な白血球遊走作用、血管透過性亢進作用、好中球の活性化作用やその他免疫担当細胞の活性化作用などを持つており、さらにリウマチ患者や癌患者の滑液中や、嘔吐患者の痰中に存在していることが知られている。これらのことから、ロイコトリエンB<sub>4</sub>はアレルギー反応や、炎症反応の一次化学伝達物質であることが示唆される。

#### 4

#### すなわち、本発明によれば、一般式〔I〕



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化されたカルボキシル基、又は一般式：-CON<<sub>R<sup>1</sup></sub>><sub>R<sup>2</sup></sub>（R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一でも異なるてもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5～7員環のヘテロ環を表す）で示される基を表し、R<sup>1</sup>はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>により置換されたアミノアルキル基（R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一でも異なるてもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す）、複

炭環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>により置換されたアミノ基（R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>は前記定義通りである）、トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～8個の置換基によって置換されたフェニル基または一段式A～B（Aはアルキレン基を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、環状環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>（R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は前記定義通りである）により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す）で示される基を表す。】

表示されない不飽和脂肪酸基團体が提供される。

前記一般式〔1〕において、ハロゲン原子とは

## 7

メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、1-エチルヘプチル、2-エチルヘプチル、n-オクチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、1-エチルオクチル、2-エチルオクチル、2-ジメチルヘプチル、1、6-ジメチルヘプチル、n-ノニル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、n-デシル、1-メチルデシル、2-メチルデシル、2-エチルデシル、1-エチルデシル等があげられる。

アルケニルあるいはアルキニル基としては炭素原子数2～12の直鎖もしくは分枝のアルケニル基あるいはアルキニル基があげられ、さらに具体的にはビニル、プロペニル、2-ブチニル、2-ベニチニル、2-ヘキセニル、5-ヘプチニル、6-メチル-5-ヘプチニル、2、6-ジメチル-5-ヘプチニル、3-ベンチニル、4-ベンチニル、2、8-ジメチル-5-オクチニル、1、1、6-トリメチル-5-ヘプチニル、4、8-ジメチル-7-ノネニル、2、6-ジメチル-1、5-ヘプタジニエル、2-ブロビニル、1-メチルベンチニル、2-ブチニル、2-ベンチニル、3

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。低級アルキル基あるいは低級アルコキシル基あるいは低級アルキルチオ基としては、炭素原子数4以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基、アルコキシル基あるいはアルキルチオ基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、メトキシ、エトキシ、n-ブロビキシ、イソブロボキシ、n-ブロキシ、メチルチオ、エチルチオ、n-ブロビルチオ等があげられる。

アルキル基およびアルコキシル基並びにアルキルチオ基におけるアルキル基としては、炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、n-ブロビル、イソブチル、1-メチルベンチル、2-メチルベンチル、1-エチルベンチル、2-エチルベンチル、n-ヘキシル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、ヘプチル、1-

## 8

ベンチニル、1-メチル-3-ベンチニル、4-ベンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、6-ヘブチニル、2-メチル-5-ヘブチニル等が挙げられる。

シクロアルキル又はシクロアルコキシルにおけるシクロアルキル基およびシクロアルケニルまたはシクロアルケニルオキシ基におけるシクロアルケニル基としては、割置換もしくは低級アルキル、低級アルケニル基などで置換された炭素原子数10以下の直鎖アルキルまたは直鎖アルケニルがあげられ、さらに具体的にはシクロブロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-イソブロビリデンメチル-3、3-ジメチルシクロブロビル、2-ブロビル-シクロブロビル、3-エチルシクロブロビル、3-エチルシクロベンチル、4-メチルシクロヘキシル、3-エチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、2-イソブロビル-5-メチル-シクロヘキシル、ノルボルニル、アグマンチル、ヘキサヒドロ-2-インダニル、3-シクロペンゼニル、

3-シクロヘキセニル、3-シクロヘプテニル、  
テトラヒドロ-2-インダニル等の單環性、二環性、三環性基があげられる。

アルキル基としては炭素原子数12以下のアラルキル基があげられ、さらに具体的にはベンジル、フェネチル、3-フェニル-1-プロピル、4-フェニル-1-チル、2-ナフチル-1-チル、2-(2'-ナフチル)-エチル等があげられる。

置換ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ基で置換された炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシチル、5-ヒドロキシベンチル、6-ヒドロキシヘキシル、7-ヒドロキシヘプチル、8-ヒドロキシオクチル、10-ヒドロキシデシル、5-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシベンチル、5-ヒドロキシ-1,1-ジメチルベンチル、6-ヒドロキシ-2-メチルベンチル、5-ヒドロキシ-2-メチル

ヘキシル等が挙げられる。

複素環基とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子のうち少なくとも1つを含む炭素原子数3~10の单環もしくは二環性基を表し、例えば、骨格としては、ビペリジン、モルホリン、ピロリジン、ビラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピラゾール、ビリミジン、インドール、ベンゾフラン、ブリン、ベンゾチオフェン、キノリン、ピロリドン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、1,4-ベンゾジオキサン等があげられる。

アルキレン類としては、炭素原子数7以下の直鎖もしくは分枝のアルキレン基があげられ、さらに具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、メチルエチレン、ジメチルメチレン、1,1-ジメチルエチレン、2-メチルテトラメチレン、1-メチルベンタメチレン、

## 1 2

ルカルボニルメトキシカルボニルおよび【低級(炭素原子数1~4)アルコキシ】カルボニルなどが挙げられる。

低級シクロアルキル基としては、無置換もしくは低級アルキル基で置換された炭素原子数3~7の環状アルキル基があげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル等があげられる。

前記一般式(1)においてYがカルボキシル基である化合物は、必要に応じて、特に東洋上許容される塗の形にすることができる。東洋上許容される塗の形としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム型、メチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ビペリジニウム、テトラエチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、トリズヒドロキシメチルアンモニウム

2-メチルヘキサメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、2-エチルアロビレン等が挙げられる。

5~7員環のヘテロ環は、少なくとも1つの窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子を含んでいてもよく、例えばビペリジン、モルホリン、ピロリジン、ホモペリジン、ビラジン、N-低級(炭素原子数1~4)アルキルビラジン等の単環があげられる。

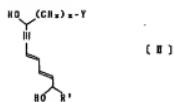
エステル化されたカルボキシル基としては、例えば、低級(炭素原子数1~4)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例えば、フェニキシカルボニル、ナフトキシカルボニル)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル)、(低級(炭素原子数1~4)アルコキシ)メトキシカルボニル、(炭素原子数2~5のアルカノイルオキシ)メトキシカルボニル(例えば、アセトキシメトキシカルボニル)、(炭素原子数3~7のシクロアルキルオキシ)カルボニル、アリ-

ム等のアンモニウム塩等が挙げられる。

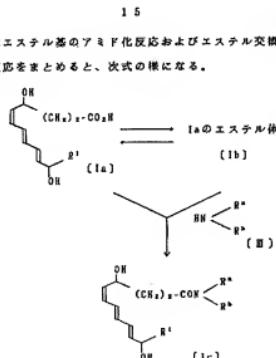
本発明の化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与または場合により静脈内、皮下、筋肉内等の注射による非経口投与、あるいはエアゾールによる吸入方法等があげられる。

また、その使用量は、症状、年齢、体質等により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、1日あたり1mg～1000mgの範囲で適宜調節して用いることができる。

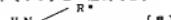
本発明による一般式〔I〕示される不飽和脂肪族基体は、以下に示す合成法により得ることができる。すなわち一般式〔II〕



〔式中、R' および R は前記定義通りである〕  
で表される化合物を還元し、必要に応じてエステル化反応をまとめて、次式の様になる。



すなわち、まずエステル基のアミド化反応は、エステル体〔Ib〕と一般式〔II〕



〔式中、R'' および R''' は前記定義通りである〕  
で表されるアミン供給体とを適当な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エ

ル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応により、一般式〔I〕で表される化合物を製造することができる。

<化合物〔II〕から〔I〕への還元反応>

本反応は、通常の部分還元反応を適用することにより実施することができる。例えばアセチレン系化合物〔II〕は、アルコール系溶媒（例えば、エタノール、メタノール等）中で、-20℃から60℃までの範囲の温度下で、金属性触媒（Pd-BaCO<sub>3</sub>、Pd-CaCO<sub>3</sub>、PbO<sub>2</sub>（またはPb(OAc)<sub>2</sub>）、リンドラ一触媒、Ni-Ti(CO)<sub>4</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>）存在下、水素添加を行うことにより部分還元を行い反応するエチレン系化合物を製造することができる。

<エステル基の他のエステル化、カルボキシル基、あるいはアミドへの転化>

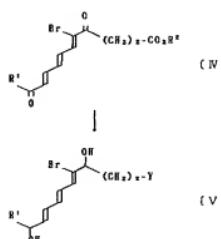
エステル基の加水分解反応、得られたカルボキシル基のエステル化反応、カルボキシル基あるいは

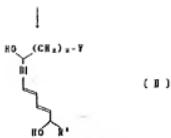
### 16

タノール、テトラヒドロフラン、水等）中で、-20℃から+70℃の範囲内の温度下で反応させることにより有利に進行する。

また、カルボキシル体〔Ia〕のアミド化反応およびエステル化反応、あるいはエステル体〔Ib〕の加水分解反応およびエステル交換反応は、常法に従って有利に実施できる。

本発明において重要な中間体である化合物〔II〕は化合物〔IV〕より以下の経路で合成することができる。

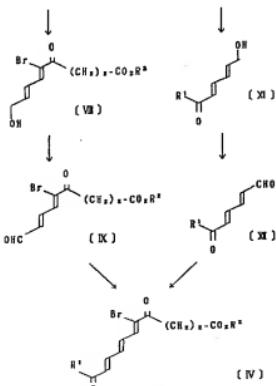




(式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および Y は前記定義通りである)

カルボニル化合物〔IV〕は、アルコール系溶媒（例えばエターナル、メタノール等）中、エーテル系溶媒（例えばエーテル、テトラヒドロフラン等）中あるいは芳香族系溶媒（例えばトルエン等）中で、-78℃から室温までの範囲の温度下で、金属水素化物（例えば水素化還素ナトリウム、水素化トリメトキシアルミニウム、水素化ジソブチルアルミニウム、水素化トリイソブチルアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリ sec-ブチル硝素リチウム等）により還元することで対応するアルコール化合物を製造することができる。つづいて、必要に応じてエステル基をアセト化するか、もしくは遊離酸

19



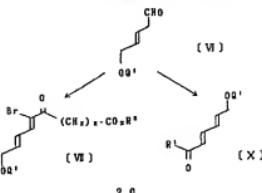
(式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は前記定義通りであり、Q<sup>1</sup> はアセトール（例えば、テトラヒドロビラニル等）を表す）

即ち、一般式〔VI〕で表される化合物を、不活

への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応により、化合物〔V〕に基づくことができる。

次に、アルコール化合物〔V〕は、不活性溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、エタノール、メタノール等）中において塩基（例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムチオエトキシド、DBN、DBU等）と 0℃から用いる溶媒の沸点までの温度で反応させることにより、対応する化合物〔V〕とすることができます。

なお、化合物〔V〕は以下に示す経路により、アルデヒド〔VI〕から合成することができる。



20

性溶媒（例えば、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等）中にて N-ブロモコクレインイミド共存下-30℃から50℃までの範囲の温度下にて、一般式〔III〕



(式中 R<sup>2</sup> は前記定義通りである)

で表される化合物と反応させることによりエステル〔VII〕が得られる。

さらに、このエステル〔VII〕は常法（例えばジエイ・エフ・ダブリュー・マッコーミー（J.F.W. McCallie）著の「有機化学における保護基」（Protective Group in Organic Chemistry）1973, 95-143）に従い脱保護しアルコール〔VI〕とする。アルコール〔VI〕を不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等）中で 0℃から 50℃までの範囲の温度下にて活性二酸化マンガンによって酸化し、アルデヒド〔V〕とする。次にアルデ

21

—212—

22

ヒド〔X〕を不活性ガス（例えば、N<sub>2</sub>、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等）中-30℃から50℃までの温度下にて一般式〔IV〕



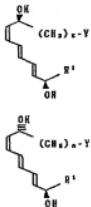
〔式中 R<sup>1</sup> は前記定義通りである〕

で示される化合物と反応させることにより化合物〔IV〕を合成することができる。

また、化合物〔VI〕は、化合物〔V〕から化合物〔IV〕を合成した際用いたのと同様な方法により、化合物〔X〕とすることができる。さらにも化合物〔X〕は化合物〔V〕から化合物〔VI〕を合成した際に用いたのと同様な方法により、化合物〔X〕とすることができる。次に化合物〔VI〕は、化合物〔V〕から化合物〔VI〕を合成する際に用いたの

と同様な方法により、化合物〔IV〕とすることができる。

本発明によれば、以下に示す2つの立体異性体（それぞれ、そのエナンチオマーを含む）が得られる。



一般に、この2つの立体異性体は、混合物として得られるが、通常の分離手段（例えば、高速液体クロマトグラフィー等）により容易に分離することができる。

さらに、本発明の不飽和脂肪酸誘導体〔I〕は、常法を使ってその光学活性体に基づくこともできる。

### 2 3

本発明によって、例えば次に掲げる化合物が容易に製造される。

- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-オクタデカ-5, 7, 9-トリエン酸
- (5Z、7E、9E、14Z)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9, 14-テトラエン酸メチルエスチル
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン-13-イン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロヘキシル-クシデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエスチル
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロヘキシル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジエチルアミド

### 2 4

- 12-フェニルードデカ-5, 7, 9-トリエン酸ビロジノアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-(4-フルオロフェニル)-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸ビペリジノアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-12-シクロヘキシルドデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-12-フェノキシードデカ-5, 7, 9-トリエン酸ビロジノアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸ビロジノアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジエチルアミド
- (5Z、7E、9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジエチルアミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ-13-メチル-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン-15-イン酸ビロリジノアミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ-13-(4-メトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ-13-(4-クロロフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ-13-(3, 4-ジメトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ-13-(エトキシ-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ビロリジノアミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ-エイコサ-5, 7, 9-トリエン酸アミド

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ

-オクタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N,

N-ジメチルアミド

#### 参考例1

(2E, 4E) -6-オキソ-テトラデカ-2,

#### 4-ジエナールの製造

窒素雰囲気下60% NaH 1.00gを乾燥THF 50mLに加えた懸濁液に、室温で2-オキソデシルホスホン酸ジメチル 6.60gを加える。次に (2E) -4-テトラヒドロビラノキシ-2-ブチナール 3.87gを室温で加え、3時間攪拌した。水を加え、酢酸乙チルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去後、窒素雰囲気下にて、メタノール 100mLを溶かし、p-トルエンスルホン酸一水和物 150mgを加え、室温で3時間攪拌した。メタノールを留去した後、硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸乙チルで2回抽出し、乾燥した。溶液を留去した後、クロロホルム 100mLを溶かし、活性二酸化マンガン 15gを加え、室温で10時間攪拌した。セリヤト用いて二酸化マンガンを濾別し、溶液を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで

#### 2 8

グラフィー精製して (5Z, 7E, 9E) -5-ブロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルを得た。融点66-67°C

#### 参考例3

(5Z, 7E, 9E) -6-ブロモ-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

窒素雰囲気下、(5Z, 7E, 9E) -5-ブロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチル 200mgをメタノール10mLに溶かし、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム50mLを加え、室温で1時間攪拌した。さらに60%ジメチルアミン水溶液 2mLを加え、24時間攪拌した。硫酸を加え中和後、酢酸乙チルで抽出し、飽和重曹水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し (5Z, 7E, 9E) -5-ブロモ-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

#### 2 7

精製して (2E, 4E) -6-オキソ-テトラデカ-2, 4-ジエナールを得た。

$\delta$  (ppm) : 0.88 (3H, brt, J=7Hz), 2.63 (2H, t, J=7Hz), 6.47 (1H, dd, J=15, 8Hz), 6.56 (1H, d, J=15Hz), 7.18 (1H, dd, J=15, 11Hz), 7.33 (1H, dd, J=15, 11Hz), 9.72 (1H, d, J=8Hz)

#### 参考例2

(5Z, 7E, 9E) -5-ブロモ-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチル

窒素雰囲気下、50% NaH 400mgを乾燥ジメチエタン40mLに加えた懸濁液に、室温で4-エトキシカルボニル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチル 2.78gを加え20分間攪拌したのち、0°CでN-ブロモ-4-ヒドロキシ-1.78gを加え1時間攪拌した。(2E, 4E) -6-オキソ-テトラデカ-2, 4-ジエナール 2.22gのジメトキシエタン溶液を加え、室温で1時間攪拌した。水を加え、酢酸乙チルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去後、シリカゲルカラムクロマト

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) : 0.88 (3H, br, J=7Hz), 2.50 (2H, t, J=7Hz), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.36 (1H, s), 5.80 (1H, dd, J=15, 6Hz), 6.2~6.6 (4H, s)

## 参考例4

(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

窒素雰囲気下、(5Z, 7E, 9E)-5-ブロモ-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド 250mg および DBU 0.65g をトルエン10ml に溶かし、10時間加熱蒸留した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶液を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して (7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 2.51 (2H, s), 2.97 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.35 (1H, br), 4.6

8 (1H, br), 5.63 (1H, d, J=15Hz), 5.79 (1H, dd, J=15, 7Hz), 6.25 (1H, dd, J=15, 11Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 11Hz)

## 実施例1

(5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

(7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド 250mg の堿化メチレン溶液にリンドラ一触媒50mg とキノリン30ml を加え、水素雰囲気下で2時間搅拌した。濁液を據別後堿化メチレンを留去し、高速液体クロマトグラフィー (Waters 4420, 8mmφ × 25cm, ヘキサン: ジクロロエタン: エタノール=25: 5: 1) で精製することで (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 2.48 (2H, t, J=6Hz), 2.97 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.16 (1H, q,

## 3 2

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.3 (1H, w), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.2 (2H, br), 5.6~6.8 (8H, n)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-メチルヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.92 (3H, d, J=7Hz), 0.91 (3H, t, J=7Hz), 2.98 (3H, s), 3.03 (3H, s), 4.2 (1H, br), 4.3 (1H, br), 5.7~6.8 (8H, n)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロベンチル-13-メチルヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.5~2.0 (10H, w), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.2 (1H, br), 4.3 (1H, br), 5.5~6.8 (8H, n)

○ (5Z, 7E, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ヘニコサ-5, 7, 9-トリエン酸-N, N-ジメチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93 (3H, d, J=7Hz),

1.60(3H,s), 1.68(3H,s), 2.98(3H,s), 3.03  
(3H,s), 4.2(1H,br), 4.3(1H,br), 5.08(1H,  
br), 5.5~6.7(6H,m)

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ  
-12-メチルードデカ-5, 7, 9-トリエン  
酸-N, N-ジメチルアミド  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.13(6H,d,J=7Hz),  
2.98(3H,s), 3.03(3H,s), 4.2(1H,br), 4.3  
(1H,br), 5.5~6.8(6H,m)

○ (5Z, 7E, 9E) -4, 11-ジヒドロキシ  
-12-メチルードデカ-5, 7, 9-トリエン  
酸ビロリゾノアミド  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.13(6H,d,J=7Hz),  
3.42(4H,s), 4.2(1H,br), 4.3(1H,br), 5.5~  
6.8(6H,m)

特許出願人 住友製鋼株式会社

## 35

## 第1頁の続き

	識別記号	府内整理番号
④ Int.Cl. <sup>4</sup>		
// A 61 K	31/16	AED
	31/19	ABB
	31/215	ABF
	31/33	ABE
		ABG
		ADU

### 手 指 神 正 齒 (自 列)

昭和62年9月14日

特許厅長官 謹

## 1. 事件の表示

昭和 62 年特許願第 181901 号

## 2. 発明の名跡

新報不飽和脂肪酸誘導体

### 3. 補正をする者

## 取締との關係 特許出願人

住 所 大阪市鶴見区道修町2丁目40番地

名勝 佐々木茶筌探尋記

48

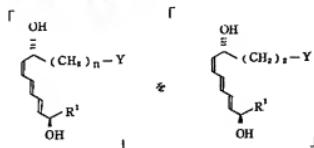
#### 4. 補正の対象

#### 相撲の「発明の詳細な説明」の欄



「および」を「〔式中、R<sup>1</sup>および〕とする。  
 1) 同書第20頁第7行目の「メタール等」を  
 「メタノール等」とする。  
 2) 同書第22頁第14行目の「Organic」を  
 「Organic」とする。  
 3) 同書第22頁第18行目の「二酸マンガン  
 や「二酸化マンガン」とする。

### 3. 損失額 3.4 営業 7 行目の



とする。

(3) 開書第26頁第17行目の「ノーアミド」を「ノアミド」とする。

64 同書第29頁第14行目の「2.78等」を  
「2.789」とする。

## 5. 補正の内容

(1) 明細書第5頁第1行目の「脂肪剤等基」を「脂肪防護等基」とする。

(2) 同書第7頁第5行目の「1～8個」を「1～8個」とする。

(3) 同書第1頁第5行目の「シクロアルコキシル」を「シクロアルコキシル基」とする。

(4) 同書第1頁第14行目の「5-ヒトロキシベンチル」を「5-ヒドロキシベンチル」とする。

(5) 同書第1頁第19行目の「キシメトキシカルボニル」を「キシメトキシカルボニル」とする。

(6) 同書第1頁第5～8行目の「あるいは……があげられる」を「エアゾールによる投射方法、あるいは教育、クリーム等による施皮投射等があげられる」とする。

(7) 同書第1頁第1行目の「[1]示される」を「[1]で示される」とする。

(8) 同書第1頁第1行目の「〔式中、R'お

621

05 同書第8章第1行目の「5.7～6.8  
(2H.m.)」を「5.7～6.8(6H.m.)」  
とする。

06 同上第8章第8行目の「2.9.6(8H.s.)」  
を「2.9.6(8H.s.)」とする。

07 同上第8章第5行目の「ドデカ」を「ト  
リデカ」とする。

08 同上第8章第1行日の「ドデカ」を  
「トリデカ」とする。

以 上

(4页)

特開昭64-26532(12)

手続番号正三四〇(白紙)

昭和63年1月25日

特許庁長官認

1. 事件の表示

昭和62年特許願第181901号

2. 発明の名称

新規不燃和脂肪酸誘導体

5. 指正の内容

(1) 明細書第34頁第5行目の「13-(p-フルオロフェニル)」を「11-(p-フルオロフェニル)」とする。

以上

3. 指正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東区道修町2丁目40番地

住友製薬株式会社

代表者 黒田 喜弘

4. 指正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄



(1)



(2)